



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월01일

(11) 등록번호 10-1996871

(24) 등록일자 2019년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 403/06 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-0075124
 (22) 출원일자 2017년06월14일
 심사청구일자 2017년06월14일
 (65) 공개번호 10-2018-0136323
 (43) 공개일자 2018년12월24일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR101900575 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 충북대학교 산학협력단
 충청북도 청주시 서원구 충대로 1 (개신동)
 (72) 발명자
 한상배
 충청북도 청주시 서원구 안뎡로47번길 17(분평동)
 김영수
 충청북도 청주시 서원구 사직대로144번길 42, 10
 6동 402호 (사창동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김태선

전체 청구항 수 : 총 2 항

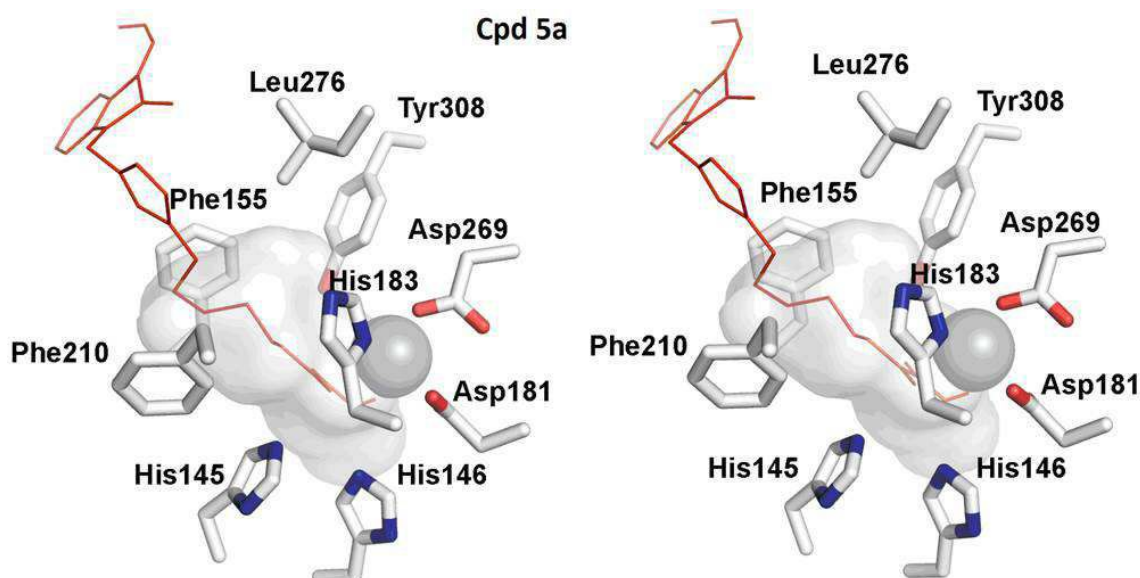
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 히스톤 탈아세틸화 효소 억제 활성을 갖는 신규한 3-치환-2-옥소인돌린 기반 히드록삼산 화합물

(57) 요약

본 발명은 히스톤 탈아세틸화 효소 억제 활성을 갖는 신규 3-치환된-2-옥소인돌린 기반 히드록삼산 화합물에 관한 것으로서, 히드록삼산(hydroxamic acid); 인돌린(indoline) 유도체; 및 상기 히드록삼산 및 상기 인돌린 유도체를 연결하는 트리아졸(triazole) 단량체를 포함한다.

상기와 같은 본 발명에 따르면, 신규한 히드록삼산 화합물을 제공함으로써, 강력한 히스톤 탈아세틸화 효소 (histone deacetylase, HDAC)의 억제 활성을 가지며, 다양한 암세포에 대해 증식억제 효과가 있다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/4192 (2013.01)

(72) 발명자

홍진태

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명1로 152,
802동 1801호 (오송힐테스하임)

응우옌 하이 남

13-15 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

두 타이 마이 덩

13-15 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

판 티 푸옹 덩

13-15 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

다오 티 킴 오안

13-15 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2008-0062275

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터

연구과제명 혁신암치료제연구센터

기 여 율 1/1

주관기관 충북대학교 산학협력단

연구기간 2016.09.01 ~ 2017.08.31

명세서

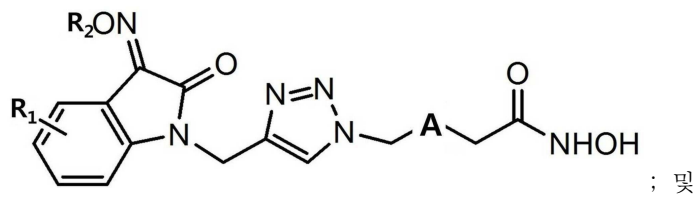
청구범위

청구항 1

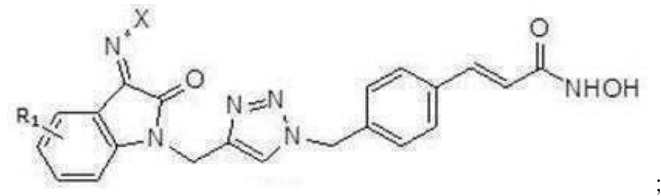
히드록삼산(hydroxamic acid); 인돌린(indoline) 유도체; 및 상기 히드록삼산 및 상기 인돌린 유도체를 연결하는 트리아졸(triazole) 단량체를 포함하는 신규한 화합물로서,

상기 화합물은 하기 화학식 1 또는 3으로 표시되는 것을 특징으로 하는 신규한 화합물:

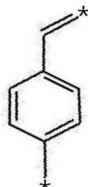
[화학식 1]



[화학식 3]



상기 식에서 R1은 수소, F, Cl, Br, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군에서 선택되는 것이며, 상기 R2는 메틸이고,



상기 A는 프로필렌, 부틸렌 또는 *이며, 해당 부분 삭제 상기 X는 -OH 또는 -OCH₃이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)의 억제를 통해 히스톤의 아세틸화를 촉진하는 활성을 갖는 것을 특징으로 신규한 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화 효소 억제 활성을 갖는 신규 3-치환된-2-옥소인돌린 기반 히드록삼산 화합물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 강력한 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC)의 억제 활성을 가지며, 다양한 암세포에 대해 증식억제 활성을 가지는 신규한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 과거 항암제의 개발에서 높은 독성을 가지며, 비특이적이고, 암세포에 대하여 내성을 보이는 경향이 있는 항암제에 대한 결과가 있었다. 최근, 암 분자 병리학의 이점을 가지면서, 많은 문자 타겟이 항암제 개발을 위하여 이용되어 왔다. 이 중, 단백질 키나아제(protein kinases)는 요즘 가장 큰 표적 약물군 중 하나이다. 또한, 텔로머레이스(telomerase), 파르네실전달효소(farnesyltransferase) 및 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase)는 항암제 개발에 있어서 관심도가 증가하는 표적이다.

[0003] 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC)은 히스톤 단백질들의 꼬리 부위에 있는 라이진 잔기로부터의 아세틸기를 제거하는 효소 그룹(group)이다. 따라서 HDACs는 라이신 탈아세틸화 효소라고도 불린다. 진핵생물에서는 18개의 HDAC 동형 단백질이 확인되었다. 이들의 효모 기원 효소와 도메인 구조에 대한 서열 상동성(homology)에 기초하여 4개의 클래스(class)로 분류된다. 클래스 I의 HDACs는 HDAC 1, 2, 3 및 8의 4개의 구성원을 포함하고, 클래스 IIa와 클래스 IIb의 HDACs는 현재까지 HDAC 4, 5, 6, 7, 9 및 10의 6개의 구성원을 가지고 있다. HDAC 1, 2, 3 및 8은 능동적으로 세포 증식을 촉진하고 세포자멸을 차단하는 것으로 논의되어 왔다. 다른 한편으로, HDAC 3, 4, 5 및 8은 세포 분화를 차단한다. HDAC 4, 6, 7 및 10과 같은 HDAC의 다른 동형단백질은 암세포 전이에 중요한 두 과정인, 세포이동 및 신생혈관생성을 촉진하는 것을 알려져 있다. 이러한 HDAC 동형단백질들의 저해는 암 세포 아포토시스(apoptosis), 분화 등과 관련된 수많은 상황들의 감소를 유도한다는 것을 동물모델과 임상적으로 확인되었다. 이는 다양한 암세포 형태로의 세포 주기를 차단한다. 따라서, 최근에HDACs는 항암제 설계 및 개발에 있어서의 분자 타겟으로 관심이 커지고 있다. 수많은 연구그룹에서 해당 분야에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 결과, 단쇄지방산(short-chain fatty acids)(e.g. phenylbutyric acid, Valproic acid), 히드록삼산(hydroxamic acids)(e.g. SAHA or suberoylanilide hydroxamic acid), 환형 펩타이드(cyclic peptide)(e.g. desipeptiede) 및 벤즈아마이드(benzeamides) 등을 포함하는 구조적으로 다양한 HDAC 저해제가 보고되었다.

[0004] 최근에, 4가지의 HDAC 저해제가 몇몇의 암에 대하여 치료제로의 사용을 승인받았다. SAHA로 널리 알려진 suberoylanilide hydroxamic acid(상표명 Zolinza^{??})는 2066년 10월 미국 FDA로부터 피부 T세포 림프종(cutaneous t-cell lymphoma, CTCL)를 치료하는 첫 HDAC 저해제로서 승인을 받았다. Romidepsin(상표명 Istodax^{??}) 또한, 같은 암질환에 대하여 2009년 미국 FDA로부터 승인을 받았다. 2014년 7월에는, belinostat(PXD101)이 미국으로부터 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma)에 대한 저해제로서 승인을 받았다. 2015년 2월에는 panobinostat(LBH-589, 상표명 Farydak^{??})이 미국 FDA로부터 다발성 골수증(multiple myeloma)을 치료하는 임상 승인을 받았다. 2015년 초, 중국 FDA 또한 chidamide(상표명 Epidaza^{??})가 재발성 또는 난치성 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma)에 대한 임상 승인을 하였다. entinostat(MS-27-527), mocetinostat(MGCD0103) 및 givinostat(ITF2357) 등과 같은 많은 HDAC 저해제들이 여러 형태의 암을 치료하기 위하여 다양한 섹션으로 현재 연구 중에 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Nam NH, Parang K. Curr Drugs Targets 2003; 4: 159-179.

(비특허문헌 0002) Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Nature RevCancer 2001; 1: 194-202.

(비특허문헌 0003) Witt O, Deubzer HE, Milde T, Oehme I. HDAC family: Cancer Lett 2009; 277: 8-21.

발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명의 목적은, 강력한 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC)의 억제 활성을 가지며, 다양한 암세포에 대해 증식억제 활성을 가지는 신규한 히드록삼산 화합물을 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

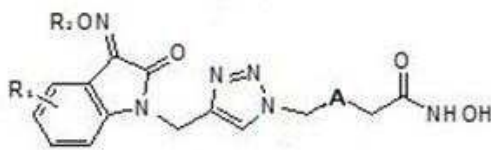
상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 히드록삼산(hydroxamic acid); 인돌린(indoline) 유도체; 및 상기 히드록삼산 및 상기 인돌린 유도체를 연결하는 트리아졸(triazole) 단량체를 포함하는 신규한 화합물을 제공하는 것을 본 발명의 일 측면으로 한다.

상기 인돌린 유도체는 3-치환된-인돌린-2-온(3-substituted-2-one)일 수 있으며, 상기 3-치환된-인돌린-2-온은 3-(히드록시이미노)인돌린-2온(3-(hydroxyimino)indolin-2-one) 또는 3-(메톡시이미노)인돌린-2온(3-(methoxyimino)indolin-2-one)일 수 있다.

상기 트리아졸 단량체는 1H-1,2,3-트리아졸(1H-1,2,3-triazole)일 수 있다.

상기 화합물은 하기 화학식 1로 표시될 수 있으며,

[화학식 1]

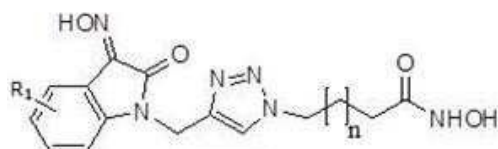


[0012]

(상기 R1은 수소, F, Cl, Br, 메틸, 메톡시로 이루어진 군에서 선택되는 것이며, 상기 R2는 수소 또는 메틸이며, 상기 A는 프로판, 부탄 또는 스티렌이다.)

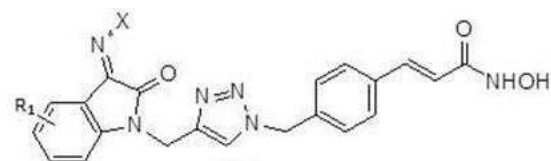
상기 화합물은 하기 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있다.

[화학식 2]



[0016]

[화학식 3]



[0018]

(상기 R1은 수소, F, Cl, Br, 메틸, 메톡시로 이루어진 군에서 선택되는 것이며, 상기 n은 3 또는 4이며, 상기

X는 -OH 또는 -OCH₃이다.)

[0020] 상기 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase)의 억제를 통해 히스톤의 아세틸화를 촉진하는 활성을 갖는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0021] 상기와 같은 본 발명에 따르면, 신규한 히드록삼산 화합물을 제공함으로써, 강력한 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC)의 억제 활성을 가지며, 다양한 암세포에 대해 증식억제 효과가 있다.

[0022] 또한, 본 발명의 신규한 화합물은 강력한 항암제의 활성성분으로 제공될 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 5a의 시뮬레이션된 도킹 포즈(docking pose)의 입체적 구조를 도시한 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 5b의 시뮬레이션된 도킹 포즈(docking pose)의 입체적 구조를 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 7a의 시뮬레이션된 도킹 포즈(docking pose)의 입체적 구조를 도시한 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 7b의 시뮬레이션된 도킹 포즈(docking pose)의 입체적 구조를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0025] 실험재료 및 방법.

[0026] 합성화학

[0027] 모든 생성물들은 균일하게 얻었으며, 이들은 Whatman 250 μm Silica Gel GF Uniplates 상에서 박막 크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC)를 행하고 254 nm 및 365 nm 에서의 UV광에서 시각화하여 확인하였다. 모든 생성물들은 97% 또는 그 이상의 순도를 가지며, HPLC에 의하여 결정되었다. 끓는점은 Gallenkamp Melting Point Apparatus(LabMerchant, London, United Kingdom)를 사용하여 측정하였고, 보정되지 않았다. 생성물의 정제는 결정화 방법 및/또는 고정상으로서 Merck silica gel 60(240 - 400 mesh)를 사용하여 오픈 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피를 통해 행하였다. 핵자기공명스펙트럼(¹H NMR)은 다르게 지정하지 않으면 테트라메틸실란을 내부표준물질로 사용하고 디메틸설폭사이드-d₆(DMSO-d₆)를 용매로 사용하여 Bruker 500 MHz 분광기상에서 측정하였다. 화학적 이동(chemical shift)은 내부표준물질인 테트라메틸실란으로 부터의 다운필드로 ppm(parts per million)으로 기록하였다. 질량분석은 전자이온화(electron ionization, EI), 전기분무이온화(electrospray ionization, ESI)를 포함한 상이한 이온화 모드에서, PE Biosystems API 200 (Perkin Elmer, Palo Alto, CA, USA) 및 Mariner[®](Azco Biotech, Inc. Oceanside, CA, USA) 질량 분광기를 사용하여 각각 측정하였다. 시약 및 용매는 다르게 지정하지 않는 한 Aldrich 또는 Fluka Chemical Corp. (Milwaukee, WI, USA) 또는 머크(Merck)사로부터 구입하여 사용하였다.

[0028] 제조예.

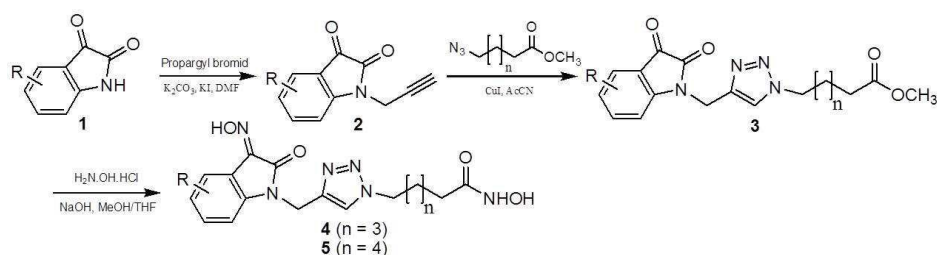
[0029] 1-((1H-1,2,3,-트리아졸-4-일)메틸)-3-(히드록시이미노)인돌린-2-논(1-((1H-1,2,3-Triazol-4-yl)methyl)-3-substituted-indolin-2-ones) 구조를 포함하는 N-히드록시알케인아마이드(N-hydroxyalkanamides) 또는 N-히드록시프로펜아마이드(N-hdroxypropenamides)(화합물 4, 5, 7, 11)은 본원 명세서 반응식 1 내지 3에서와 같이 합성된다.

[0030] 제조예 1. N-히드록시 헥세인아마이드(화합물 4a-4g 및 5a-5g)의 합성

[0031] 하기 반응식 1을 참조하며, DMF(dimethylformamide) (3 mL)내의 이사틴(isatin)(1)(1 mmol)이 용해된 각각 용액에 K₂CO₃(165.5 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, KI(8.3 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 이후, 15 분 동안 교반한 후, 브롬화 프로파르길(propargyl bromide) 80% 용해된 톨투엔 0.15 mL를 혼합물에 천천히 떨어뜨린다. 혼합물을 60 °C에서 3 시간 동안 교반 시킨다. 교반이 완료된 후, 혼합물을 냉각시키고, 얼음물이 투입하여 pH ~4로 산성화 시킨다. 오렌지 색의 고체가 형성되고, 고체를 거른 후, 건조하여 추가적인 정제없이 이사틴 프로파르길(propargyl isatin, 2)을 제조한다.

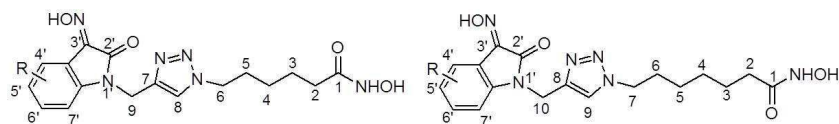
[0032] 제조된 이사틴 프로파르길 화합물 용액 각각을 methyl azidoesters(1 mmol) in acetonitrile(2 mL)를 혼합한 후, 상온에서 10 분 동안 교반시킨다. 이후, CuI(19.1 mg, 0.1 mmol)을 첨가한다. 혼합물을 50 °C에서 반응이 완료될 때(12 내지 24 시간)까지 교반시킨다. 이후 각각의 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 잔류물을 생성하고, 이를 50 mL의 DCM에 재용해시킨다. 혼합물을 여과하고 DCM 막을 감압 하에서 증발시켜 중간체 에스터(3)를 수득한다. 중간체 에스터를 메탄올과 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)(2/1, 5mL)의 혼합물에 용해시킨다. 이후, hydroxylamine-HCl(685 mg, 10 mmol)을 첨가한 후, NaOH 용액(400 mg in 1 mL of water)를 한방울씩 떨어뜨리면서 첨가한다. 혼합물을 상온에서 반응이 종결될 때까지 교반시킨다. 반응이 종결된 혼합물을 얼음물이 투입하고, pH ~7까지 중화시키고, 5 % HCl 용액을 한 방울씩 떨어뜨려 산성화시켜 침전시킨다. 침전물을 여과하고, 건조한 후 메탄올에서 재결정화하여 화합물 4,5를 수득한다. 화합물 4 및 5의 각 위치에 대한 번호를 하기 표시에 1에 도시하였다.

[0033] [반응식 1]



[0034]

[0035] [표시예 1]



[0036]

[0037] (1) N-히드록시-6-(4-((3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헥산아마이드(N-Hydroxy-6-(4-((3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanamide)(4a)

[0038] 황색 고체; 수율: 67%. mp: 181 - 182°C. R_f = 0.41 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3456

(NH); 3180 (OH); 3031 (CH, aren); 2886 (CH, CH₂); 1719(C=O); 1609, 1544(C=C). ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.47 (1H, s, NOH); 10.31 (1H, s, NH); 8.65 (1H, s, OH); 8.08 (1H, s, H-8); 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'); 7.40 (1H, t, J = 7.75 Hz, H-6'); 7.10 (1H, d, J = 8 Hz, H-7'); 7.07 (1H, t, 7.75 Hz, H-5'); 4.97 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-6a, H-6b); 1.90 (2H, t, J = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.51 - 1.45 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.20 - 1.15 (2H, m, H-4a, H-4b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.92; 162.75; 143.44; 142.60; 141.79; 131.93; 126.84; 123.19; 122.72; 115.29; 109.64; 49.24; 34.67; 31.99; 29.31; 25.39; 24.63. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₀N₆O₄Na [M+Na]⁺ 395.1444. Found, 395.1474 [M + Na]⁺.

[0039] (2) 6-(4-((5-플루오로-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헥산아마이드(6-(4-((5-Fluoro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyhexanamide)(4b)

[0040] 황색 고체; 수율: 65%. mp: 179 - 180°C. R_f = 0.43 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3425

(NH); 3199 (OH); 3007 (C-H, aren); 2942, 2860 (CH, CH₂); 1711, 1654 (C=O). *ESI-MS* (*m/z*): 339 [M+2H]²⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.75 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.64 (1H, s, OH); 8.09 (1H, s, H-8); 7.75 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 2.5 Hz, H-4'); 7.29 (1H, td, *J* = 9.25 Hz, *J'* = 2.5 Hz, H-6'); 7.12 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, *J'* = 4.0 Hz, H-7'); 4.98 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.28 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-6a, H-6b); 1.91 (2H, t, *J* = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.49 - 1.46 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.20 - 1.15 (2H, m, H-4a, H-4b). ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.86; 162.57; 157.95; 143.12; 141.62; 138.91; 123.18; 118.12; 115.76; 113.81; 110.70; 49.22; 34.79; 31.97; 29.28; 25.36; 24.40. Anal. Calcd. For C₁₇H₁₉FN₆O₄ (390.37): C, 52.30; H, 4.91; N, 21.53. Found: C, 52.33; H, 4.94; N, 21.50.

[0041] (3) 6-(4-((5-클로로-3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헥산아마이드(6-(4-((5-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyhexanamide)(4c)

[0042] 황색 고체; 수율: 64%. mp: 183-184°C. *R_f* = 0.44 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3281 (NH); 3200 (OH); 3023 (C-H, aren); 2941, 2858 (C-H, CH₂); 1712, 1654 (C=O); 1610 (C=C). *ESI-MS* (*m/z*): 339 [M+2H]²⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.32 (1H, s, NH); 8.66 (1H, s, OH); 8.09 (1H, s, H-8); 7.96 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-4'); 7.48 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, *J'* = 1.5 Hz, H-6'); 7.14 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-7'); 4.98 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.28 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-6a, H-6b); 1.91 (2H, t, *J* = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.50 - 1.45 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.17 (2H, m, H-4a, H-4b). ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.90; 162.40; 142.68; 141.54; 141.33; 131.35; 126.54; 126.08; 123.19; 116.42; 111.24; 49.24; 34.82; 31.98; 29.29; 25.37; 24.42. Anal. Calcd. For C₁₇H₁₉ClN₆O₄ (406.82): C, 50.19; H, 4.71; N, 20.66. Found: C, 50.22; H, 4.74; N, 20.62.

[0043] (4) 6-(4-((5-브로모-3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헥산아마이드(6-(4-((5-Bromo-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyhexanamide)(4d)

[0044] 황색 고체; 수율: 62%. mp: 186-188°C. *R_f* = 0.46 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3490 (NH); 3199 (OH); 3028 (C-H, aren); 2940, 2858 (CH, CH₂); 1710, 1654 (C=O); 1606 (C=C). *ESI-MS* (*m/z*): 339 [M+2H]²⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.82 (1H, s, NOH); 10.31 (1H, s, NH); 8.65 (1H, s, OH); 8.08 (2H, s, H-8, H-4'); 7.61 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-6'); 7.09 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-7'); 4.98 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.27 (2H, t, *J* = 6.75 Hz, H-6a, H-6b); 1.91 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.49 - 1.47 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.17 (2H, m, H-4a, H-4b). ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.88; 162.28; 142.56; 141.72; 141.52; 134.18; 128.78; 123.17; 116.85; 114.19; 111.75; 49.24; 34.80; 31.98; 29.29; 25.37; 24.42. Anal. Calcd. For C₁₇H₁₉BrN₆O₄ (451.28): C, 45.25; H, 4.24; N, 18.62. Found: C, 45.28; H, 4.26; N, 18.60.

[0045] (5) N-히드록시-6-(4-((3-(히드록시이미노)-5-메틸-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헥산아마이드(N-Hydroxy-6-(4-((3-(hydroxyimino)-5-methyl-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanamide)(4e)

[0046] 황색 고체; 수율: 67%. mp: 176-177°C. *R_f* = 0.49 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3433 (NH); 3278 (OH); 3044 (C-H, aren); 2926, 2867 (C-H, CH₂); 1719 (C=O); 1628, 1466 (C=C). *ESI-MS* (*m/z*): 339 [M+2H]²⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.31 (1H, s, NH); 8.65 (1H, s, OH); 8.06 (1H, s, H-8); 7.83 (1H, s, H-4'); 7.20 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-6'); 6.98 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-7'); 4.94 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.27 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-6a, H-6b); 2.27 (3H, s, CH₃); 1.90 (2H, t, *J* = 6.75 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 -

1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.49 - 1.46 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.18 - 1.16 (2H, m, H-4a, H-4b).
¹³CNMR(125MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.89; 162.75; 143.56; 141.84; 140.34; 132.08; 131.73; 127.34; 123.13; 115.34; 109.39; 49.22; 34.67; 31.99; 29.32; 25.38; 24.43; 20.49. Anal. Calcd. For C₁₈H₂₂N₆O₄(386.41):C, 55.95; H, 5.74; N, 21.75. Found: C, 55.98; H, 5.71; N, 21.77.

[0047] (6) N-히드록시-6-(4-((3-(히드록시아미노)-5-메톡시-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헥산아마이드(N-Hydroxy-6-(4-((3-(hydroxyimino)-5-methoxy-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanamide)(4f)

[0048] 황색 고체; 수율: 57%. mp: 171-173°C. R_f = 0.52 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm⁻¹): 3395 (NH); 3269, 3199 (OH); 3020 (C-H, aren); 2943, 2856 (C-H, CH₂); 1704, 1652(C=O); 1599(C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.52 (1H, s, NOH); 10.31 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.06 (1H, s, H-8); 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-4'); 7.03 - 6.98 (2H, m, H-6', H-7'); 4.94 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-6a H-6b); 3.73 (3H, s, OCH₃), 1.91(2H,t,J = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.74 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.50 - 1.47 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.20 - 1.16 (2H, m, H-4a, H-4b).
¹³CNMR(125MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.86; 162.58; 155.19; 143.64; 141.81; 136.21; 123.11; 116.83; 115.82; 113.09; 110.22; 55.63; 49.19; 34.69; 31.96; 29.27; 25.35; 24.39. Anal. Calcd. For C₁₈H₂₂N₆O₅(402.41):C, 53.73; H, 5.51; N, 20.88. Found: C, 53.76; H, 5.54; N, 20.85.

[0049] (7) 6-(4-((7-클로로-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헥산아마이드(6-(4-((7-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyhexanamide)(4g)

[0050] 황색 고체; 수율: 64%. mp: 185-186°C. R_f = 0.45 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm⁻¹): 3440 (NH); 2928, 2860 (CH, aren); 1720, 1637 (C=O); 1603, 1535 (C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.85 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.07 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-4'); 8.03 (1H, s, H-8); 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6'); 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5'); 5.31 (2H, s, H-9a, H-9b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-6a, H-6b); 1.90 (2H, m, H-2a, H-2b); 1.75 (2H, m, H-5a, H-5b); 1.48 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.19 - 1.16 (2H, m, H-4a, H-4b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 168.85; 163.64; 143.25; 142.21; 138.45; 133.76; 125.83; 124.22; 122.43; 118.30; 114.81; 49.19; 37.07; 31.97; 29.33; 25.33; 24.41. Anal. Calcd. For C₁₇H₁₉ClN₆O₄(406.82):C, 50.19; H, 4.71; N, 20.66. Found: C, 50.23; H, 4.69; N, 20.61.

[0051] (8) N-히드록시-7-(4-((3-(히드록시아미노)-5-메틸-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헵타아마이드(N-Hydroxy-7-(4-((3-(hydroxyimino)-5-methyl-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)heptanamide)(5a)

[0052] 황색 고체; 수율: 69%. mp: 185 - 186°C. R_f = 0.51 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm⁻¹): 3201, 3129 (OH); 3036 (C-H, aren); 2935, 2861 (C-H, CH₂); 1713, 1641(C=O); 1608(C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.47 (1H, s, NOH); 10.31 (1H, s, NH); 8.64 (1H, s, OH); 8.09 (1H, s, H-9); 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'); 7.39 (1H, t, J = 7.75 Hz, H-6'); 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7'); 7.07(1H,t,J = 7.5 Hz, H-5'); 4.97 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 6.75 Hz, H-7a, H-7b); 1.90 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-2a, H-2b); 1.76 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.44 - 1.42 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.16 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 169.04; 162.73; 143.44; 142.59; 141.79; 131.90; 126.83; 123.20; 122.71; 115.29; 109.62; 49.29; 34.67; 32.12; 29.45; 27.87; 25.48; 24.88. Anal. Calcd. For C₁₈H₂₂N₆O₄(386.41):C, 55.95; H, 5.74; N, 21.75. Found: C, 55.92;

H, 5.77; N, 21.73.

[0053] (9) 7-(4-((5-플루오로-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헵타아마이드(7-(4-((5-Fluoro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyheptanamide)(**5b**)

[0054] 황색 고체; 수율: 72%. mp: 187 - 188°C. R_f = 0.50 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3424 (NH); 3247, 3143 (OH); 2937, 2861 (C-H, CH_2); 1720, 1647(C=O); 1477(C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.76 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.08 (1H, s, H-9); 7.75 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J' = 2.0 Hz, H4'); 7.28 (1H, td, J = 9.0 Hz, J' = 2.5 Hz, H-6'); 7.12(1H, dd, J = 8.5 Hz, J' = 3.5 Hz, H-7'); 4.97 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-7a, H-7b); 1.96 (2H, t, J = 6.5 Hz, H-2a, H-2b); 1.76 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.45 - 1.42 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.17 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 169.09; 162.63; 158.02, 143.18; 141.68; 138.95; 123.24; 118.14; 115.81; 113.85; 110.72; 49.33; 34.82; 32.11; 29.45; 27.86; 25.50; 24.88. Anal. Calcd. For $C_{18}H_{21}FN_4O_4$ (404.40):C, 53.46; H, 5.23; N, 20.78. Found: C, 53.46; H, 5.23; N, 20.78.

[0055] (10) 7-(4-((5-클로로-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헵타아마이드(7-(4-((5-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyheptanamide)(**5c**)

[0056] 황색 고체; 수율: 75%. mp: 185 - 186°C. R_f = 0.52 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3433 (NH); 3213 (OH); 3042 (C-H, aren); 2930, 2861 (C-H, CH_2); 1725, 1638(C=O); 1610(C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.82 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.09 (1H, s, H-9); 7.96 (1H, s, H-4'); 7.48 (1H, d, J = 7.75 Hz, H-6'); 7.14 (1H, d, J = 7.75 Hz, H-7'); 4.98 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 6.25 Hz, H-7a, H-7b); 1.90 (2H, m, H-2a, H-2b); 1.75 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.43 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.23 - 1.17 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 169.01; 162.38; 142.72; 141.59; 141.36; 131.36; 126.54; 126.09; 123.21; 116.41; 111.26; 49.30; 34.82; 32.09; 29.43; 27.84; 25.48; 24.86. Anal. Calcd. For $C_{18}H_{21}ClN_4O_4$ (420.85):C, 51.37; H, 5.03; N, 19.97. Found: C, 51.34; H, 5.07; N, 20.01.

[0057] (11) 7-(4-((5-브로모-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헵타아마이드(7-(4-((5-Bromo-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyheptanamide)(**5d**)

[0058] 황색 고체; 수율: 77%. mp: 190 - 191°C. R_f = 0.55 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3430 (NH); 3218 (OH); 3043 (C-H, aren); 2858 (C-H, CH_2); 1721, 1640(C=O); 1606(C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺. ¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.81 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.09 (2H, s, H-9, H-4'); 7.60 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J' = 2.0 Hz, H-6'); 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-7'); 4.98 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-7a, H-7b); 1.91 (2H, t, J = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.77 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.46 - 1.41 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.17 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ¹³CNMR(125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 169.01; 162.26; 142.56; 141.74; 141.51; 134.18; 128.80; 123.18; 116.85; 114.18; 111.74; 49.30; 34.80; 32.10; 29.44; 27.86; 25.48; 24.86. Anal. Calcd. For $C_{18}H_{21}BrN_4O_4$ (465.30):C, 46.46; H, 4.55; N, 18.06. Found: C, 46.49; H, 4.58; N, 18.03.

[0059] (12) N-히드록시-7-(4-((3-(히드록시아미노)-5-메틸-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헵타아마이드(N-Hydroxy-7-(4-((3-(hydroxyimino)-5-methyl-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-

yl)heptanamide)(5e)

[0060] 황색 고체; 수율: 68%. mp: 182 - 183°C. R_f = 0.49 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3431 (NH); 3253 (OH); 3057 (C-H, aren); 2926, 2858 (CH, CH_2); 1719, 1640 (C=O); 1466 (C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺⁺. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.42 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.06 (1H, s, H-9); 7.83 (1H, s, H-4'); 7.20 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6'); 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7'); 4.95 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-7a, H-7b); 2.27 (3H, s, CH_3); 1.90 (2H, t, J = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.76 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.44 - 1.42 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.22 - 1.16 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 168.99; 162.72; 143.56; 141.81; 140.34; 132.06; 131.71; 127.34; 123.13; 115.32; 109.37; 49.26; 34.66; 32.10; 29.44; 27.86; 25.47; 24.86; 20.46. Anal. Calcd. For $C_{19}H_{24}N_6O_4$ (400.43): C, 56.99; H, 6.04; N, 20.99. Found: C, 57.02; H, 6.07; N, 21.01.

[0061] (13) N-히드록시-7-(4-((3-(히드록시아미노)-5-메톡시-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)헵타아마이드(N-Hydroxy-7-(4-((3-(hydroxyimino)-5-methoxy-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)heptanamide)(5f)

[0062] 황색 고체; 수율: 64%. mp: 184 - 186°C. R_f = 0.51 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3423 (NH); 3230 (OH); 3032 (C-H, aren); 2933, 2859 (C-H, CH_2); 1704, 1642 (C=O); 1598, 1554 (C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺⁺. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.31 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.06 (1H, s, H-9); 7.58 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-4'); 7.03 - 6.98 (2H, m, H-6', H-7'); 4.94 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-7a, H-7b); 3.73 (3H, s, OCH_3); 1.90 (2H, t, J = 7.25 Hz, H-2a, H-2b); 1.76 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.45 - 1.40 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.23 - 1.16 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 168.99; 162.61; 155.21; 143.69; 141.83; 136.21; 123.13; 116.81; 115.85; 113.10; 110.22; 55.65; 49.27; 34.70; 32.08; 29.44; 27.85; 25.47; 24.86. Anal. Calcd. For $C_{19}H_{24}N_6O_5$ (416.43): C, 54.80; H, 5.81; N, 20.18. Found: C, 54.84; H, 5.85; N, 20.14.

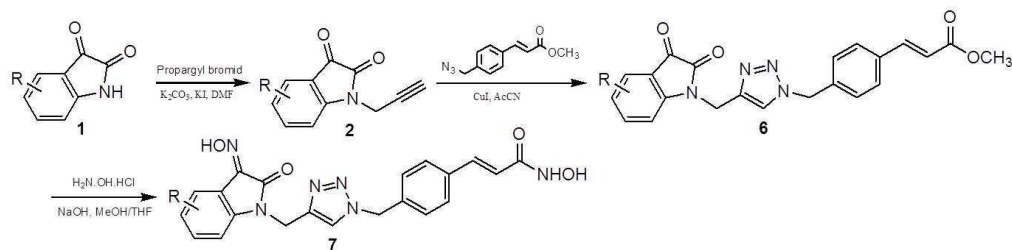
[0063] (14) 7-(4-((7-클로로-3-(히드록시아미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-N-히드록시헵타아마이드 (7-(4-((7-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-hydroxyheptanamide)(5g)

[0064] 황색 고체; 수율: 76%. mp: 185 - 186°C. R_f = 0.52 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (NH); 2924, 2855 (C-H, CH_2); 1716 (C=O); 1638 (C=C). ESI-MS (m/z): 339 [M+2H]⁺⁺. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.84 (1H, s, NOH); 10.30 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, OH); 8.07 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'); 8.03 (1H, s, H-9); 7.40 (1H, d, J = 8 Hz, H-6'); 7.11 (1H, t, J = 7.75 Hz, H-5'); 5.31 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.27 (2H, t, J = 6.5 Hz, H-7a, H-7b); 1.90 (2H, t, J = 6.75 Hz, H-2a, H-2b); 1.75 - 1.73 (2H, m, H-6a, H-6b); 1.44 - 1.41 (2H, m, H-3a, H-3b); 1.23 - 1.15 (4H, m, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 169.03; 163.64; 143.28; 142.22; 138.46; 133.76; 125.84; 124.23; 122.39; 118.32; 114.80; 49.25; 37.08; 32.13; 29.48; 27.88; 25.44; 24.91. Anal. Calcd. For $C_{18}H_{21}ClN_6O_4$ (420.85): C, 51.37; H, 5.03; N, 19.97. Found: C, 51.39; H, 5.00; N, 19.95.

[0065] 제조예 2. N-히드록시 아크릴아마이드(화합물 7a-7g)의 합성

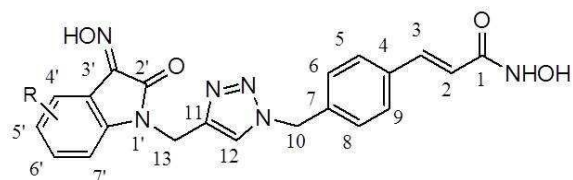
[0066] 화합물 7a-7g는 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이, 세단계의 과정을 통하여 합성된다. 합성과정은 상기 제조예 1과 동일하게 실시하되, methyl azidoesters 대신에 4-azidomethylcinnamate를 이용한다. 화합물 7의 각 위치에 대한 번호를 하기 표시예 2에 도시하였다.

[0067] [반응식 2]



[0068]

[0069] [표시예 2]



[0070]

[0071] (1) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(7a)

[0072] 황색 고체; 수율: 50%. mp: 179 - 180°C. R_f = 0.43 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3414 (NH), 3241 (OH), 2918, 2849 (CH, CH₂), 1717, 1661(C=O), 1609, 1464(C=C). ^1H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.17 (1H, s, H-12); 7.99 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-3); 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6'); 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-6, H-8); 7.11 - 7.06 (2H, m, H-5', H-7'); 6.45 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b). $^{13}CNMR$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 163.83, 162.56, 143.43, 142.54, 142.29, 137.62, 137.05, 134.71, 131.86, 127.82, 126.82, 123.64, 122.75, 122.44, 119.57, 115.35, 109.61, 52.49, 34.66. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₁₇N₆O₄[M-H]⁻ 417.1311. Found, 417.1306 [M-H]⁻.

[0073] (2) (E)-3-(4-((4-((5-플루오로-3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((5-Fluoro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(7b)

[0074] 황색 고체; 수율: 54%. mp: 203 - 204°C. R_f = 0.45 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3421 (NH), 3213 (OH), 3047 (CH, aren), 2917, 2852 (CH, CH₂), 1709, 1664(C=O), 1619, 1476(C=C). ^1H-NMR (500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.76 (1H, s, NH); 9.04 (1H, s, OH); 8.17 (1H, s, H-12); 7.75 (1H, dd, J = 8.25 Hz, J' = 2.75 Hz, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-3); 7.30 - 7.26 (3H, m, H-6', H-6, H-8); 7.13 (1H, dd, J = 8.75 Hz, J' = 4.25 Hz, H-7'); 6.44 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b). $^{13}CNMR$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 162.64, 158.00, 143.12, 142.11, 138.87, 137.62, 137.01, 134.69, 128.43, 127.80, 123.63, 119.55, 118.08, 115.80, 113.80, 110.67, 52.47, 34.77. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₁₆FN₆O₄[M-H]⁻ 435.1217. Found, 435.1215 [M-H]⁻.

[0075] (3) (E)-3-(4-((4-((5-클로로-3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((5-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(7c)

- [0076] 황색 고체; 수율: 51%. mp: 237 - 239°C. R_f = 0.38 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3386 (NH), 3141 (OH), 3031 (C-H, aren), 2852 (CH, CH₂), 1714, 1652(C=O), 1608, 1463(C=C). $^1H-NMR(500MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 8.17 (1H, s, H-12); 7.96 (1H, s, H-4'); 7.54 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-5, H-9); 7.48 (1H, d, J = 8.25 Hz, H-6'); 7.43 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-3); 7.30 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-6, H-8); 7.15 (1H, d, J = 8.25 Hz, H-7'); 6.45 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-2); 5.57 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.99 (2H, s, H-13a, H-13b). $^{13}CNMR(125MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 166.56, 162.45, 143.80, 142.68, 142.02, 141.31, 137.62, 136.99, 134.71, 131.32, 128.44, 127.81, 126.09, 123.63, 119.56, 116.45, 111.24, 52.50, 34.81. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₁₆ClN₆O₄[M-H]⁻ 451.0922. Found, 451.0939 [M-H]⁻.
- [0077] (4) (E)-3-(4-((4-((5-브로모-3-(히드록시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((5-Bromo-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(7d)
- [0078] 황색 고체; 수율: 55%. mp: 215 - 216°C. R_f = 0.47 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3423 (NH), 3190 (OH), 3042 (C-H, aren), 1717, 1657 (C=O), 1606, 1463 (C=C). $^1H-NMR(500MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 8.17 (1H, s, H-12); 8.09 (1H, s, H-4'); 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-6'); 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-3); 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-6, H-8); 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-7'); 6.45 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b). $^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 162.35, 142.56, 142.02, 141.65, 137.60, 137.00, 134.69, 134.10, 128.74, 128.44, 127.81, 123.62, 120.66, 119.56, 116.90, 114.21, 111.71, 52.49, 34.79. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₁₈BrN₆O[M-H]⁻ 495.0416 [⁷⁹Br], 497.0396 [⁸¹Br]. Found, 497.1259 [M-H]⁻.
- [0079] (5) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(히드록시이미노)-5-메틸-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(hydroxyimino)-5-methyl-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(7e)
- [0080] 황색 고체; 수율: 52%. mp: 218 - 220°C. R_f = 0.32 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3193 (OH), 3038 (C-H, aren), 2872 (CH, CH₂), 1703, 1658(C=O), 1615, 1480(C=C). $^1H-NMR(500 MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 8.15 (1H, s, H-12); 7.83 (1H, s, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 7.75 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3); 7.29 (2H, d, J = 7.75 Hz, H-6, H-8); 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6'); 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7'); 6.45 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.95 (2H, s, H-13a, H-13b), 2.27 (3H, s, CH₃). $^{13}CNMR(125MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 162.78, 143.55, 142.31, 140.33, 137.63, 137.04, 134.68, 132.08, 131.76, 128.68, 128.43, 127.80, 127.38, 123.56, 119.54, 115.35, 109.36, 52.45, 34.66, 20.50. HR-MS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₁₉N₆O₄[M-H]⁻ 431.1468. Found, 431.1468 [M-H]⁻.
- [0081] (6) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(히드록시이미노)-5-메톡시-2-옥소인돌린-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(hydroxyimino)-5-methoxy-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(7f)
- [0082] 황색 고체; 수율: 53%. mp: 211 - 212°C. R_f = 0.24 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3193 (OH), 3031 (C-H, aren), 2834 (CH, CH₂), 1714, 1659(C=O), 1626, 1481(C=C). $^1H-NMR(500 MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 8.15 (1H, s, H-12); 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 7.75 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-3); 7.29 (2H, d, J = 7.75 Hz, H-6, H-8); 7.03 - 6.97 (2H, m, H-6', H-7'); 6.44 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 4.95 (2H, s, H-13a, H-13b), 3.72 (3H, s, OCH₃). $^{13}CNMR(125MHz, DMSO-d_6, ppm)$: δ 162.67, 155.24, 143.69, 142.35, 137.64, 137.06, 136.20, 134.70,

128.49, 127.83, 123.59, 119.55, 116.85, 115.88, 113.11, 110.24, 55.67, 52.48, 34.71. Anal. Calcd. For $C_{22}H_{20}N_6O_5$ (448.15): C, 58.92; H, 4.50; N, 18.74. Found: C, 58.95; H, 4.53; N, 18.71. *HR-MS* (ESI) m/z calculated for $C_{22}H_{19}N_6O_5[M-H]^-$ 447.1417. Found, 447.1510 $[M-H]^-$.

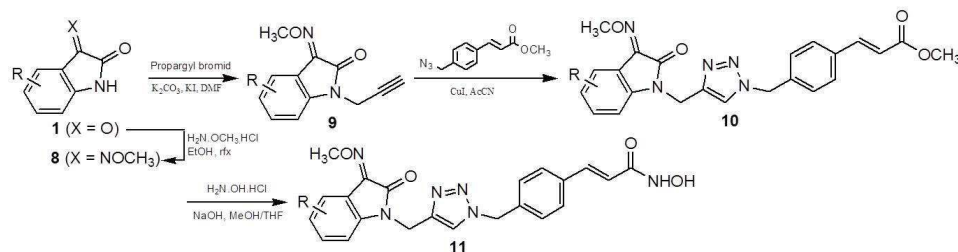
[0083] (7) (E)-3-(4-((4-((7-클로로-(히드록시이미노)-5-메톡시-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((7-Chloro-3-(hydroxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(7g)

[0084] 황색 고체; 수율: 52%. mp: 227 - 228°C. R_f = 0.36 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3381 (NH), 3181 (OH), 3016 (C-H, aren), 2920, 2878 (CH, CH_2), 1727, 1651 (C=O), 1604, 1467 (C=C). 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.11 (1H, s, H-12); 8.09 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.41 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3); 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6'); 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-6, H-8); 7.09 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-5'); 6.45 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b), 5.32 (2H, s, H-13a, H-13b). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 163.89, 162.54, 143.89, 142.21, 138.03, 137.59, 137.20, 134.64, 133.28, 128.27, 127.79, 125.38, 124.17, 122.89, 119.56, 118.46, 114.65, 52.43, 37.02. *HR-MS* (ESI) m/z calculated for $C_{21}H_{16}ClN_6O_4[M-H]^-$ 451.0922. Found, 451.0939 $[M-H]^-$.

[0085] **제조예 3. N-히드록시 아크릴아마이드(화합물 11a-11g)의 합성**

[0086] 화합물 11a-11g는 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이, 화합물 8을 출발물질로 하여 세단계의 과정을 통하여 합성된다. 합성과정은 상기 제조예 2와 동일하게 실시하되, 출발물질로써 화합물 8을 이용한다. 화합물 11의 각 위치에 대한 번호는 표시예 2에 도시한 것과 동일하다.

[0087] [반응식 3]



[0088]

[0089] (1) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(메톡시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(methoxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(11a)

[0090] 황색 고체; 수율: 64%. mp: 217 - 218°C. R_f = 0.55 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3424 (NH); 3265 (OH); 3130 (CH, aren); 2939 (CH, CH_2); 1719 (C=O); 1632, 1596 (C=C). 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.77 (1H, s, NH); 9.05 (1H, s, OH); 8.18 (1H, s, H-12); 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'); 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.44 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6'); 7.42 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-3); 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-6, H-8); 7.13 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7'); 7.09 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-5'); 6.45 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-2); 5.57 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.22 (3H, s, NOCH₃). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 162.00; 143.22; 142.10; 137.63; 137.03; 134.71; 132.86; 128.45; 127.82; 127.76; 127.33; 123.66; 122.92; 119.57; 115.00; 109.92; 64.54; 52.50; 34.78. *HR-MS* (ESI) m/z calculated for $C_{22}H_{19}N_6O_4[M-H]^-$ 431.1468. Found, 431.1458 $[M-H]^-$.

[0091]

(2)

(E)-3-(4-((4-((5-플루오로-3-(메톡시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((5-Fluoro-3-(methoxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(11b)

[0092]

황색 고체; 수율: 62%. mp: 209-211°C. R_f = 0.53 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3445 (NH); 3243 (OH); 3136 (CH, aren); 2940 (CH, CH_2); 1719(C=O); 1608, 1514(C=C). ESI-MS (m/z): 449.0 $[\text{M-H}]^-$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.18 (1H, s, H-12); 7.68 (1H, dd, J = 8.0 Hz, J' = 2.5 Hz, H-4'); 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-3); 7.32 (1H, td, J = 9.0 Hz, J' = 2.5 Hz, H-6'); 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-6, H-8); 7.14 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J' = 4.0 Hz, H-7'); 6.44 (1H, d, J = 15.75 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.23 (3H, s, NOCH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 161.57; 157.77; 142.67; 141.62; 139.39; 139.37; 136.57; 134.62; 128.10; 127.46; 123.28; 118.67; 115.32; 114.01; 110.65; 64.43; 52.32; 34.74. Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_4$ (450.15): C, 58.66; H, 4.25; N, 18.66. Found: C, 58.69; H, 4.23; N, 18.65.

[0093]

(3) (E)-3-(4-((4-((5-클로로-3-(메톡시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((5-Chloro-3-(methoxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(11c)

[0094]

황색 고체; 수율: 60%. mp: 219-220°C. R_f = 0.50 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3445 (NH); 3243 (OH); 3137 (CH, aren); 2940 (CH, CH_2); 1719(C=O); 1608, 1514(C=C). ESI-MS (m/z): 465.0 $[\text{M-H}]^-$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.77(1H, s, NH); 9.04(1H, s, OH); 8.18 (1H, s, H-12); 7.85 (1H, s, H-4'); 7.65 (1H, d, J = 7.75 Hz, H-6'); 7.52 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-5, H-9); 7.42 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3); 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-6, H-8); 7.15 (1H, d, J = 7.75 Hz, H-7'); 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.57 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.98 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.24 (3H, s, NOCH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 161.62; 143.15; 142.41; 141.97; 141.84; 137.76; 134.70; 134.09; 132.24; 128.50; 127.80; 126.54; 123.69; 119.70; 116.13; 111.48; 64.83; 52.49; 34.91. Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4$ (466.12): C, 56.60; H, 4.10; N, 18.00. Found: C, 56.63; H, 4.12; N, 17.97.

[0095]

(4) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(메톡시이미노)-5-메틸-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(methoxyimino)-5-methyl-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(11e)

[0096]

황색 고체; 수율: 62%. mp: 203 - 204°C. R_f = 0.49 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3434 (NH); 3137 (CH, aren); 2922, 2852 (CH, CH_2); 1719(C=O); 1617(C=C). ESI-MS (m/z): 339 $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.16 (1H, s, H-12); 7.72 (1H, s, H-4'); 7.65 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-5, H-9); 7.55 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3); 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-6, H-8); 7.23(1H, d, J = 7.5 Hz, H-6'); 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-7'); 6.52 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.95 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.20 (3H, s, NOCH_3); 2.26(3H, s, CH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 161.96; 143.31; 143.11; 142.13; 140.97; 137.79; 134.08; 133.02; 131.97; 128.49; 128.33; 127.74; 123.61; 119.76; 115.02; 109.65; 64.45; 52.43; 34.75; 20.41. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$ (446.17): C, 61.87; H, 4.97; N, 18.82. Found: C, 61.85; H, 5.00; N, 18.86.

[0097]

(5) (E)-N-히드록시-3-(4-((4-((3-(메톡시이미노)-5-메톡시-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)아크릴아마이드((E)-N-Hydroxy-3-(4-((4-((3-(methoxyimino)-5-methoxy-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)acrylamide)(11f)

[0098] 황색 고체; 수율: 58%. mp: 207 - 208°C. R_f = 0.53 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3432 (NH); 3139 (OH); 2939 (CH, CH_2); 1719(C=O); 1632, 1595(C=C). ESI-MS (m/z): 339 $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.76 (1H, s, NH); 9.03 (1H, s, OH); 8.16 (1H, s, H-12); 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7'); 7.54 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-5, H-9); 7.47 (1H, s, H-4'); 7.42 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3); 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-6, H-8); 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6'); 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.57 (2H, s, H-10a, H-10b); 4.95 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.21 (3H, s, NOCH_3); 3.73 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 167.51; 161.88; 155.33, 143.47; 143.34; 137.71; 136.84; 134.06; 128.88; 128.53; 127.84; 123.62; 119.59; 117.69; 115.57; 113.73; 110.55; 64.62; 55.78; 53.22; 34.82. Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5$ (462.17): C, 59.73; H, 4.79; N, 18.17. Found: C, 59.75; H, 4.77; N, 18.20.

[0099] (6) (E)-3-(4-((4-((7-클로로-3-(메톡시이미노)-2-옥소인돌린-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아마이드((E)-3-(4-((4-((7-Chloro-3-(methoxyimino)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamide)(11g)

[0100] 황색 고체; 수율: 66%. mp: 219-221°C. R_f = 0.50 (DCM : MeOH : AcOH = 90 : 5 : 1). IR (KBr, cm^{-1}): 3424 (NH); 3265 (OH); 3130 (CH, aren); 2939 (CH, CH_2); 1719(C=O); 1633, 1596(C=C). ESI-MS (m/z): 339 $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.76 (1H, s, NH); 9.04 (1H, s, OH); 8.14 (1H, s, H-12); 7.94 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-4'); 7.56 - 7.53 (2H, m, H-3, H-6'); 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5, H-9); 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-6, H-8); 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5'); 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2); 5.56 (2H, s, H-10a, H-10b); 5.31 (2H, s, H-13a, H-13b); 4.25 (3H, s, NOCH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 167.44; 162.85; 143.57; 143.17; 141.95; 139.03; 137.66; 134.64; 128.49; 127.78; 126.34; 124.35; 122.91; 117.99; 114.99; 64.91; 52.45; 37.02. Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4$ (466.12): C, 56.60; H, 4.10; N, 18.00. Found: C, 56.61; H, 4.15; N, 18.02.

[0101] 실험예 1. 항암활성 평가를 위한 암세포주에 대한 세포독성 분석

[0102] SW620 (대장암세포), PC3 (전립선암세포), 및 AsPC-1(췌장암세포) 세포주의 인간 암세포주는 한국생명공학연구원(Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, KRIBB)에 있는 암세포 은행으로부터 구입하였으며, 이를 이용하여 상기 제조예 1 내지 3에서 합성된 화합물의 암세포주에 대한 세포독성을 분석하였다. 세포독성 분석에서 세포 배양을 위한배지, 혈청 및 다른 시약들은 GIBCO Co. Ltd.(Grand Island, New York, USA)로부터 구입하였다. 세포들은 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)에서 밀집(confluence)까지 배양된다. 세포들은 트립신으로 처리되고, 세포 배양 배지에 3×10^4 cells/mL의 농도로 부유된다. 첫날, 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 180 μL 의 세포현탁액으로 분주한다. 플레이트는 37 °C에서 24 시간 동안 5 % CO_2 인큐베이터에서 배양된다. 화합물을 초기에 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고, 배양배지에 의하여 적정 농도로 희석하였다. 이후, 상기의 각각 화합물 샘플 20 μL 를, 다양한 농도로 세포 현탁액으로 분주하고 24 시간동안 배양된 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 각 플레이트를 48 시간 동안 추가적으로 배양하였다. 각각의 화합물들의 세포독성은 다소 변형된 비색법(colorimetric method, Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monk, A.; MacMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J.T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M.R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82, 1107-1112.)에 의하여 측정하였다. IC_{50} 값은 Probit 방법으로 계산되었으며, 각 화합물에 대해 측정한 값은 3회의 독립적 측정결과 ($\text{SD} \leq 10\%$)의 평균 값으로 나타내었다.

[0103] 실험예 2. HDAC2 효소 분석

[0104] HDAC2 효소는 BPS Bioscience (San Diego, CA, USA)로부터 구입하고, HDAC 효소 활성 분석은 제조사 지시서에 따라 형광 HDAC 분석 키트 (BPS Bioscience)를 사용하여 행하였다. 간략히 설명하면, HDAC2 효소들을 HDAC 형광 기질의 존재하에서 37 °C에서 30 분간 비히클(vehicle) 또는 다양한 농도의 분석 시료 또는 SAHA와 함께 배양하였다. 반응 혼합물에서 형광단을 생성하는 HDAC 분석 현상액을 첨가하고, VICTOR3 (PerkinElmer, Waltham, MA,

USA)을 사용하여 여기 파장 360 nm 및 방출 파장 460 nm으로 형광을 측정하였다. 측정된 활성에서 비히클-처리된 대조군 효소 활성을 차감하고, IC₅₀ 값은 GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)을 사용하여 측정하였다.

[0105] **실험예 3. 도킹 연구**

[0106] AutoDock Vina program(The Scripps Research Institute, CA, USA)를 사용하여 도킹 연구(dockingstudy)를 수행하였다. SAHA와의 복합체를 형성하는 HDAC2의 구조들은 Protein Data Bank (PDB)(PDB ID: 4LXZ)으로부터 얻었다. 화합물들에 대한 좌표들은 GlycoBioChem PRODRG2 Server(<http://davapcl.bioch.dundee.ac.uk/prodrg/>)를 사용하여 생성하였다. 도킹 연구에 대한 그리드 맵(grid map)은 SAHA 결합자리상의 중앙에 위치하게 하였고, 복합체 구조로부터 SAHA를 제거한 후에 1.0 의 간격으로 26 x 26 x 22 포인트를 포함하도록 하였다. AutoDock Vina program을 eight-way multithreading으로 수행시키고, 다른 파라미터들은 AutoDock Vina program에서 디폴트 세팅으로 하였다.

[0107] **실험결과 및 고찰**

[0108] **1. 화합물의 합성**

[0109] 히드록삼산(hydroxamic acid) 4 내지 5는 반응식 1에 도시된 바와 같이, 3 단계의 과정을 통하여 합성되었다. 최초단계는, 디메틸폼아마이드(DMF) 존재 하에 염기조건(K₂CO₃)에서 및 프로파르길이사틴(2)을 제공하기 위한 촉매량의 KI의 조건에서의 이사틴(1)과 브롬화프로파르길의 친핵성 치환반응이다. 두 번째 단계는, 에스터 중간체(3)을 제공하기 위한 프로파르길 화합물(2)와 각각의 메틸 아지도알카노에이트(methyl azidoalkanoates)(including methyl 6-azidohexanoate, and methyl 7-azidohexanoate)와의 클릭 반응(Click reaction)이다. 이 반응은 천천히 반응이 진행되며, 용매로서 아세토나이트릴(acetonitrile)과 촉매로서 요오드화 구리(CuI, cupric iodide)를 이용하였다. 전체 과정에서, 에스터 중간체는 반응 잔여물의 적정에 의하여 침전되며, 찬물에서 아세토나이트릴의 증발에 의하여 얻어진다. 최종단계는 히드록실아민 히드록클로라이드(hydroxylamine hydrochloride)와 에스터(3)의 친핵성 아실 치환 반응을 포함한다. 이 반응은 0 내지 5 °C에서 테트라히드로퓨란과 메탄올을 포함하는 용매 혼합물과 알칼리 조건하에 발생된다. 화합물 4, 5의 전체 수율은 적정수준이다.

[0110] 화합물 7a 내지 7g는 반응식 2에 도시된 바와 같이, 3 단계의 과정을 통하여 합성되었다. 반응과정은 화합물 4 내지 5의 과정과 유사하나, methyl azidoesters 대신에 4-azidomethylcinnamate를 이용하였다. 화합물 11a 내지 11g는 반응식 3에 도시된 바와 같이 3 단계의 과정을 통하여 화합물 8로부터 합성되었다. 반응과정은 화합물 7a 내지 7g의 과정과 유사하며, 출발물질인 화합물 8은 인용문헌(Nam, N.H.; Huong, T.L.; Dung, D.T.M.; Oanh, D.T.K.; Dung, P.T.P.; Quyen, D.; Kim, K.R.; Han, B.W.; Kim, Y.S.; Hong, J.T.; Han, S.B. Novel isatin-based hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 477-486)에 의하여 얻을 수 있다.

[0111] 합성된 화합물의 구조는 IR, MS, ¹H 및 ¹³C NMR을 포함하는 스펙트럼 데이터의 분석에 기반하여 결정된다. 히드록실아민과 인돌린 고리 3번 위치의 옥소 그룹과의 동시 축합반응은 상기 조건하에 발생되었다.

[0112] **2. 생물학적 활성**

[0113] 합성한 히드록삼산(화합물 4a 내지 4g, 5a 내지 5g, 7a 내지 7g, 11a 내지 11g)는 잠재적으로 HDAC 저해제로서 활동하는 세포독성제로서 설계되었으므로, 우선적으로 SW620 (대장암세포), PC3 (전립선암세포), AsPC-1(췌장암세포) 및 NCI-H23(폐암세포)의 4개의 인간 암세포주에 대한 각 화합물들의 세포독성을 다소 변형된 SRB(sulforhodmine B) 세포 증식 분석을 이용하여 스크리닝하였다. IC₅₀ 값(μM)은 Probit 방법으로 계산되었으며, 각 화합물에 대해 측정한 값은 3회의 독립적 측정결과의 평균 값으로 나타내었다. 이 결과를 하기 표 1에 정리하였으며, SAHA를 양성조절제로 이용하였으며 SAHA의 IC₅₀ 값(μM) 또한, 표 1에 정리하였다.

표 1

[0114]

화합물	R	MW	LogP ¹	Cytotoxicity (IC ₅₀ , ² mM)/Cell lines ³				HDAC2 Inhibition (IC ₅₀ , ² mM)
				SW620	PC3	AsPC-1	NCI-H23	

4a	-H	372.38	1.88	9.80	7.49	5.72	10.47	1.77
4b	5-F	390.37	2.08	11.40	9.04	7.12	8.40	1.87
4c	5-Cl	406.82	2.52	7.03	3.74	7.99	12.49	1.06
4d	5-Br	451.28	2.77	19.74	10.50	14.87	13.74	0.93
4e	5-CH ₃	386.41	2.43	14.13	7.94	9.13	8.67	1.06
4f	5-OCH ₃	402.41	2.77	13.87	8.47	6.01	13.69	1.96
4g	7-Cl	406.82	2.52	43.31	15.68	16.59	32.20	6.15
5a	-H	386.41	2.37	9.19	6.23	5.43	11.07	0.93
5b	5-F	404.40	2.57	7.47	10.21	7.42	13.60	1.41
5c	5-Cl	420.85	3.02	3.64	4.15	3.25	5.06	1.09
5d	5-Br	465.30	3.26	3.00	2.47	2.62	3.61	1.23
5e	5-CH ₃	400.43	2.92	2.52	1.95	3.15	2.10	0.75
5f	5-OCH ₃	416.43	2.45	7.71	4.54	3.67	5.67	1.42
5g	7-Cl	420.85	3.02	9.15	7.87	5.54	5.61	1.14
7a	-H	418.41	2.45	7.59	8.01	4.39	6.21	1.33
7b	5-F	436.40	2.65	7.28	5.68	5.39	5.30	1.30
7c	5-Cl	452.85	3.09	2.31	2.40	2.44	2.14	5.53
7d	5-Br	497.30	3.34	3.46	5.64	4.54	3.65	2.42
7e	5-CH ₃	432.43	2.99	5.19	3.37	4.09	4.23	1.79
7f	5-OCH ₃	448.43	2.53	3.04	3.74	4.48	3.78	2.26
7g	7-Cl	452.85	3.09	0.65	0.83	0.59	0.62	1.29
11a	-H	432.43	2.42	1.02	1.39	1.30	1.85	0.81
11b	5-F	450.42	2.62	1.58	1.22	1.51	1.20	0.60
11c	5-Cl	466.88	3.07	0.34	0.41	0.62	1.11	1.86
11e	5-CH ₃	446.46	2.97	4.03	2.33	3.94	4.59	4.79
11f	5-OCH ₃	462.46	2.50	9.97	8.78	8.08	11.98	7.38
11g	7-Cl	466.42	3.07	0.82	0.67	1.61	1.03	1.46
SAHA ⁴		264.32	1.44	3.20	3.70	3.75	3.18	1.06

[0115] (¹Calculated by ChemDraw 9.0 software; ²The concentration (mM) of compounds that produces a 50% reduction in enzyme activity or cell growth, the numbers represent the averaged results from triplicate experiments with deviation of less than 10%; ³Celllines:SW620,colon cancer; PC3, prostate cancer; AsPC-1, pancreatic cancer; NCI-H23, lung cancer; ⁴SAHA,suberoylanilideacid,apositivecontrol.)

[0116] 상기 표 1을 참조하면, N-히드록시알칸아마이드 타입의 히드록삼산의 경우(화합물 4a 내지 4g, 5a 내지 5g), 히드록삼산 부분과 1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-3-치환된-인돌린-2-온 사이의 6C 사슬을 가지는 화합물(5a 내지 5g)가 5C 사슬을 가지는 화합물(4a 내지 4g)과 비교하여 상당히 높은 세포독성을 보였다.

[0117] 전자 흡인기(electron withdrawing groups)과 전자 방출기(electron releasing group)에 따른 영향은 명확히 구별되지 않았다(화합물 5b, 5d vs. 화합물 5e, 5f; 화합물 4b, 4d vs. 화합물 4e, 4f). 치환기의 위치에 따른 영향과 관련하여, 5번 위치에서 치환기가 7번 위치에서의 치환기보다 유리한 것으로 확인되었다. 보다 구체적으로, 화합물 5c(IC₅₀ 값, 3.25 내지 5.06 μ M)은 화합물 5g(IC₅₀ 값, 5.54 내지 9.15 μ M)보다 상당히 높은 세포독성을 가진다. 특히, 화합물 4c(IC₅₀ 값, 3.74 내지 12.49 μ M)의 세포독성은 화합물 4g(IC₅₀ 값, 15.68 내지 43.31 μ M)의 세포독성 보다 상당히 강하였다. 그러나, 일반적으로 이러한 화합물은 세포독성과 관련하여 강한 것이 아니다. 화합물 4a 내지 4g와 화합물 5a 내지 5g의 14 종의 화합물 중에서, 3 종의 화합물(화합물 5c, 5d 및 5e)만이 낮은 마이크로몰량의 범위에서 4개 인간 암세포주 실험 시, 상대적으로 우수한 IC₅₀ 값에 따른 세포

독성 프로파일을 보여주었으며, 상기의 세 개의 화합물의 IC₅₀ 값만이 SAHA의 IC₅₀ 값과 유사하였다.

[0118]

본 발명의 히드록삼산이 HDAC 저해제로서 거동하는 확인하기 위하여, HDAC2를 이용하여 HDAC 억제 활성에 대하여 화합물을 스크리닝하였다. 다수의 히스톤 단백질을 탈아세틸화하므로, HDAC2를 초기 스크리닝 대상으로 하였다. HDAC2는 암세포 증식과 관련된 여러 분야에서 많은 중요한 역할을 수행하는 것을 입증되었으며, 세포자멸(apoptosis)의 억제를 야기하는 중요 단백질 중 하나이다. 화합물 4a 내지 4g, 화합물 5a 내지 5g의 HDAC2 억제 활성은 표 1에 정리하였으며, 표 1을 참조하면, 화합물 4a, 4b, 4f, 4g를 제외한 상기 화합물들의 HDAC2 억제 능력은 SAHA의 수준에 이른다. HDAC2 억제와 관련하여, 3 종의 화합물(화합물 4d, 5a, 5e)는 SAHA 보다 다소 높은 활성을 보였다. 그러나, 강한 HDAC2 저해능이 항상 우수한 세포독성과 관련되는 것은 아니다. 구체적으로, 화합물 4d는 HDAC2 저해와 관련하여 0.93 μ M의 IC₅₀ 값을 가지나, SRB 분석에서 IC₅₀ 값은 10.50 내지 19.74 μ M으로 상대적으로 높은 값을 가진다. 그럼에도, 화합물 4a 내지 4g, 화합물 5a 내지 5g는 HDAC2 저해와 세포독성 사이의 높은 관련성을 보인다. 구체적으로, 화합물 5e는 우수한 HDAC2 저해 활성(IC₅₀, 0.75 μ M)과 우수한 세포독성 프로파일(IC₅₀, 1.95 내지 3.15 μ M)을 가지며, 화합물 4g는 가장 낮은 HDAC2 저해 활성(IC₅₀, 6.15 μ M)과 4개의 인간 암세포주에 대하여 가장 낮은 세포독성 프로파일(IC₅₀, 15.68 내지 43.31 μ M)을 가진다.

[0119]

전체적으로, N-하이드록시프로벤아마이드(화합물 7a 내지 7g)는 화합물 5a 내지 5g와 비교하여 다소 향상된 세포독성을 보인다. 전자 흡인 또는 전자 방출과는 무관한, 5번 또는 7번 위치에서의 치환은 다소 또는 상당히 세포 독성을 강화하였다(화합물 7b 내지 7g vs. 화합물 7a). 4종의 화합물(화합물 7c 내지 7f)는 세포독성 분석에서 SAHA와 유사하였다. 7번 위치에서 치환은 5번 위치에 치환보다 세포독성에 보다 적합하였다(화합물 7g vs. 화합물 7c). 4개의 인간 암세포주에 대한 분석에서, 화합물 7g는 가장 강력한 세포독성 효과를 보였으며, 대략 SAHA보다 5 내지 6 배 높은 세포독성을 보였다(화합물 7g IC₅₀, 0.62 sowl 0.83 μ M vs. SAHA IC₅₀, 3.18 내지 3.75 μ M)

[0120]

화합물 11a 내지 11g에서, 화합물 11c 및 화합물 11g는 각각 5번과 7번 위치에서 염소(chlorine)를 포함하며, 화합물 7g 수준의 세포독성 효능을 보인다. 특히, 화합물 11c는 SAHA 보다 10배 정도 세포독성이 향상되었으며, 이는 본 발명의 화합물 중에서 가장 높은 세포독성 효력에 해당한다. 한편, 화합물 11e와 11f는 전자 방출기(electron releasing groups)이 세포독성을 다소 약화시킨 것으로 보인다. 화합물 11e와 11f는 화합물 11a 내지 11g 사이에서, 가장 낮은 세포독성을 보인다. 또한, 화합물 11e와 11f는 HDAC2 저해 활성이 가장 낮다. 따라서, 화합물들의 세포독성과 HDAC2 저해 능력과의 관련성을 상세히 기술하지 않았으나, 본 발명의 결과로부터 어느 정도의 관련성이 관찰된다.

[0121]

3. 도킹 연구

[0122]

히스톤-H3 및 히스톤-H4 탈아세틸화는 주로 HDAC2와 HDAC3에 의하여 조절된다. SAHA(PDB ID: 4LXZ)와의 복합체 내 HDAC2의 결정구조는 Lauffer 및 공동 연구자들에 의하여 보고되었다.(Wu, L.; Smythe, A.M.; Stinson, S.F.; Mullendore, L.A.; Monks, A.; Scudiero, D.A.; Paull, K.D.; Koutsoukos, A.D.; Rubinstein, L.V.; Boyd, M.R.; Shoemaker, R.H. Multidrug-resistant phenotype of disease-oriented panels of human tumor cell lines used for anticancer drug screening. *Cancer Res.*, **1992**, *52*, 3029-3034.) 따라서, 히드록삼산과 HDAC와의 상호관련성을 분석하기 위하여 도킹 실험을 위한 도킹 템플레이트로서 SAHA와의 복합체 내 HDAC2의 결정구조를 선정하였다. 복합체 구조로부터 SAHA를 제거한 후에 AutoDock Vina program을 이용하여 HDAC2 결정구조에 대해 SAHA와 함께 대조군 도킹실험을 수행하였다. 실험결과를 하기 표 2에 정리하였다.

표 2

[0123]

화합물	R	Binding Affinity (kcal/mol)	HDAC2 inhibition (IC ₅₀ , ² mM)	화합물	R	Binding Affinity (kcal/mol)	HDAC2 inhibition (IC ₅₀ , ² mM)
4a	-H	-7.0	1.77	7a	-H	-9.7	1.33
4b	5-F	-7.2	1.87	7b	5-F	-9.9	1.29
4c	5-Cl	-7.3	1.06	7c	5-Cl	-9.8	5.53
4d	5-Br	-7.3	0.93	7d	5-Br	-9.5	2.42
4e	5-CH ₃	-7.6	1.06	7e	5-CH ₃	-9.7	1.79
4f	5-OCH ₃	-7.0	1.96	7f	5-OCH ₃	-9.6	2.26

4g	7-Cl	-7.4	6.15	7g	7-Cl	-9.0	1.29
5a	-H	-7.8	0.93	11a	-H	-9.4	0.81
5b	5-F	-7.1	1.41	11b	5-F	-9.6	0.60
5c	5-Cl	-7.8	1.09	11c	5-Cl	-9.4	1.86
5d	5-Br	-7.2	1.23	11d	5-Br	-9.1	#
5e	5-CH ₃	-7.5	0.75	11e	5-CH ₃	-9.4	4.79
5f	5-OCH ₃	-7.9	1.42	11f	5-OCH ₃	-8.7	7.38
5g	7-Cl	-7.3	1.14	11g	7-Cl	-9.8	1.46
SAHA*		-7.4	1.06	SAHA*		-7.4	1.06

[0124]

본 도킹 실험에서, 본 발명에서 합성된 히드록삼산은 SAHA 보다 높은 결합 친화성(Binding Afficity)를 가지면서 효소의 활성부위에 위치하였다. 이들 화합물의 안정화 에너지는 -7.0 내지 -9.8 kcal/mol로서 SAHA와 비교하여 유사하거나 매우 낮은 값을 가진다. 구체적으로, HDAC2에 대한 예상되는 결합 모드의 안정화 에너지는 화합물 7a 및 7c에 대하여 각각 -9.7 및 -9.8 kcal/mol이 될 것으로 계산되었는데, 반면 SAHA에 대한 안정화 에너지 값은 -7.4 kcal/mol이었다(결정구조에서 원래 SAHA로부터의 r.m.s.d 거리는 0.609/2.056 Å이다). 도킹 실험결과, 아연이온(회색 구)은 HDAC2의 3개 잔기인 Asp181, His183 및 Asp269에 의해 배위결합 되었다. 본 발명에서 합성된 화합물들 모두는 SAHA의 방식과 유사한 방식으로 아연이온과 결합하였다. 모든 화합물에서, 인돌린과 히드록삼산 부위를 연결하는 1-alkyl-4-methyl-1H-1,2,3-triazole이 Phe155 및 Phe210 사이에 단단히 끼워져 들어가는 것이 확인되었으며(도 1 내지 도 4 참조), 이러한 끼워져 들어가는 구조에 의한 상호작용이 화합물들과 HDAC2와의 높은 결합 친화도에 기여할 것이다.

[0125]

결론

[0126]

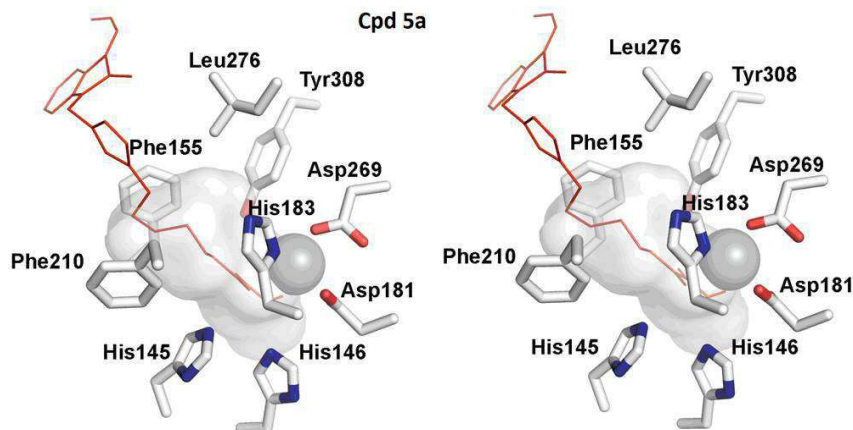
본 발명에서 강한 HDAC2 저해 활성 및 4개의 인간 암세포주(SW620(대장암세포), PC3(전립선암세포), AsPC-1(췌장암세포) 및 NCI-H23(폐암세포))에 대하여 강한 세포독성을 가지는 4-methyl-1H-1,2,3-triazole 링커를 포함하는 3-hydroxyimino-2-oxoindoline 기반 히드록삼산의 4개의 시리즈 화합물을 합성하였다. 본 결과로부터 3-hydroxyimino-2-oxoindolines는 히드록삼산 HDAC 저해제로서의 보호기를 제공할 수 있다. 또한, 3-hydroxyimino-2-oxoindoline 부위의 벤젠 고리에서의 상이한 치환은 상당부분 화합물의 HDAC 저해와 세포독성 특성에 영향을 미친다. 특히, 1-alkyl-4-methyl-1H-1,2,3-triazole 링커는 HDAC 저해 활성에 영향이 있다.

[0127]

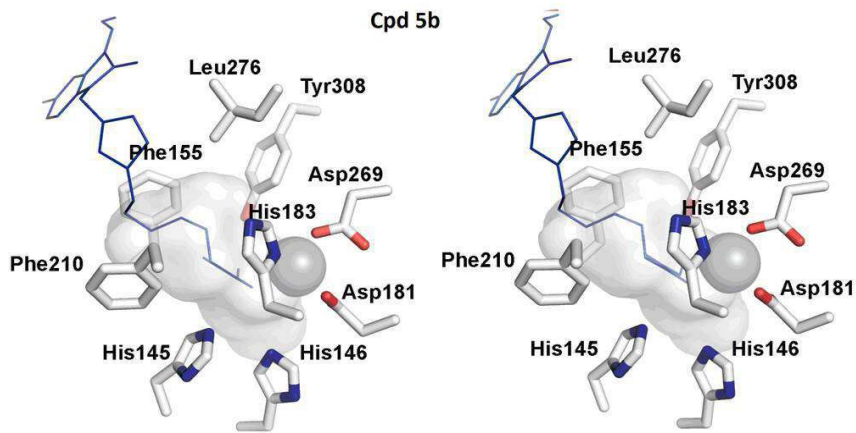
이상, 본 발명내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의해 정의된다고 할 것이다.

도면

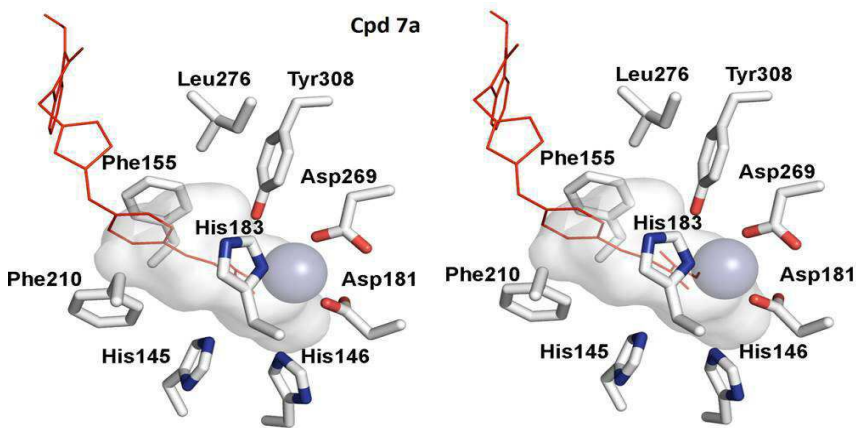
도면1



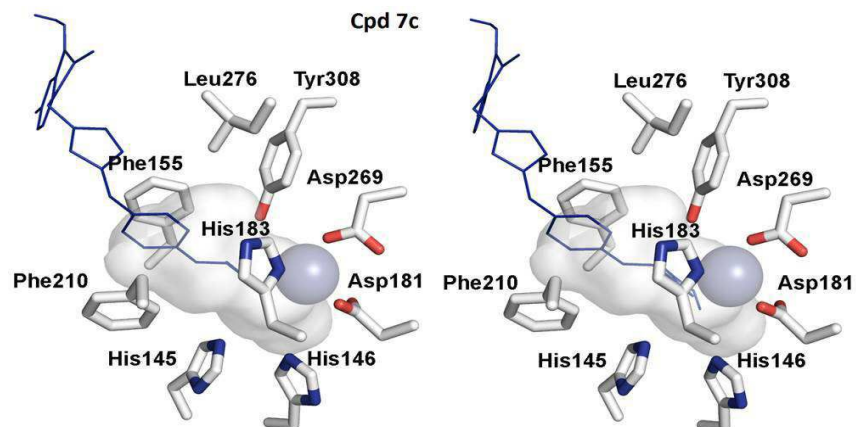
도면2



도면3



도면4



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제1항

【변경전】

'~상기 n 은 3 또는 4이고,'

【변경후】

해당 부분 삭제